

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS.

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-240838

(43) 公開日 平成11年(1999) 9月7日

(51) Int.Cl.⁶
A 6 1 K 31/70
9/08
31/00
// C 0 7 H 17/08

識別記号
6 1 3
6 2 7

F I
A 6 1 K 31/70
9/08
31/00
C 0 7 H 17/08
6 1 3
V
6 2 7 A
A

審査請求 未請求 請求項の数7 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平10-339587

(22) 出願日 平成10年(1998)11月30日

(31) 優先権主張番号 6 0 / 0 6 7 2 5 0

(32) 優先日 1997年12月2日

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 397067152

ファイザー・プロダクツ・インク

アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市

イースタン・ポイント・ロード

(72) 発明者 イムラン・アーメド

アメリカ合衆国コネチカット州06333, イ

ースト・ライム, カーディナル・ロード

32

(74) 代理人 弁理士 社本 一夫 (外4名)

(54) 【発明の名称】 アジスロマイシンによる眼感染症の治療法

(57) 【要約】

【課題】 眼にアジスロマイシンを局所投与することによって眼の感染症を治療する方法を提供する。

【解決手段】 治療の必要のある動物の眼に眼感染症治療量のアジスロマイシンを局所投与することからなる眼感染症の治療方法；ならびにヒトを含む動物の眼に直接に局所投与するための組成物であって、眼の感染症の治療に適しており、眼に局所適用するに適した医薬用媒体中に有効量のアジスロマイシンを含む組成物を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 治療の必要のある動物の眼に眼感染症治療量のアジスロマイシンを局所投与することからなる眼感染症の治療方法。

【請求項2】 アジスロマイシンが、医薬として受容される局所媒体を含む組成物中に0.1ないし2.5重量%の濃度で存在する請求項1の方法。

【請求項3】 組成物が1日一回投与される請求項2の方法。

【請求項4】 ヒトを含む動物の眼に直接に局所投与するための組成物であって、眼の感染症の治療に適しており、眼に局所適用するに適した医薬用媒体中に有効量のアジスロマイシンを含む組成物。

【請求項5】 アジスロマイシンが0.1-2.5重量%の範囲で存在する請求項4の組成物。

【請求項6】 アジスロマイシンが0.5重量%の量で存在する請求項4の組成物。

【請求項7】 組成物が、ベトロラタム5重量/重量%、鉱油42.5重量/重量%およびラノリン2重量/重量%からなる不活性、非アレルギー性、かつ防腐剤がない媒体中に懸濁された0.5重量/重量%のアジスロマイシン二水和物である請求項4の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は治療の必要のある動物の眼にアジスロマイシンを局所投与することによって眼の感染症を治療する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】アジスロマイシンは9a-アザ-9a-メチル-9-デオキシ-9a-ホモエリスロマイシンAの米国での名称（一般名）であり、エリスロマイシンAから誘導された広域スペクトル抗微生物化合物である。アジスロマイシンは、ブライト（Bright）の米国特許第4,474,768号およびコブレヘル（Kobrehel）らの米国特許第4,517,359号に開示されている。これらの特許はアジスロマイシンおよびその特定の誘導体は抗菌特性を有し、抗生物質として有用であることを開示している。

【0003】アジスロマイシンは抗菌感染症治療のために、通常、錠剤、カプセル、座薬などの多くの異なる剤形で経口で投与される。しかし、本発明以前はアジスロマイシンが眼に局所投与で有効であることは知られていなかった。アジスロマイシンは全身的経路で投与すること、たとえば経口で投与するとヒトの眼の感染症の治療に有効であることが知られている。しかし、全身的経路で投与すると有効である抗生物質が局所的に直接に眼に投与すると必ずしも有効でないことも知られている。たとえばテトラサイクリン類を角膜に適用する場合、たとえば全身的投与量が充分高いなら脊髄液内及び眼内液内に拡散できるとしてもテトラサイクリン類は無傷の正常な

角膜には浸透しないこと報告されている（ドーバス（Douvas）MGら、Arch Ophthalmol. 46:57, 1951）。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】および

【課題を解決するための手段】本発明は、治療の必要のある、ヒトを含む動物の眼に眼感染症治療量のアジスロマイシンを局所投与することからなる眼感染症の治療方法に関する。局所投与とは、アジスロマイシンおよび医薬として許容される局所用担体からなる組成物の形でアジスロマイシンを眼の表面に直接適用することを意味する。好適具体例としてはこの組成物は眼に一日単一投与量（約5mgに等しい）を5日間直接適用される。”単一投与量”とは1つの眼に対する量を意味することに注意されたい。

【0005】本発明はさらに、眼の感染症の治療に適しており、眼に局所適用するに適した医薬用媒体およびアジスロマイシンを含む、ヒトを含む動物の眼に直接に局所投与するための組成物であって、該アジスロマイシンは上記媒体中に眼の感染症を治療させるに十分な濃度である組成物を提供する。好適具体例としては、アジスロマイシンの上記媒体中の濃度は、毎日一回5日間投与された上記組成物の単一投与量（約5mg/眼）が感染症を治療させるような濃度である。アジスロマイシンを1日一回局所投与の達成可能性は、涙が排泄されることによってほとんどの薬物が角膜前から急速に排除されてしまうことを考えると、全くと言っていいほど予測されないことだった。このように、ゲンタマイシンおよびエリスロマイシンのような公知抗生物質を使用するふつうのほとんどの局所投与するには時として一日4-6回のようにしばしば適用して標的眼組織の有効薬物レベルを達成することが要求される。反対に、アジスロマイシンの局所用配合物は比較的高い持続したレベルを角膜、結膜、眼瞼および強膜を含む眼組織において達成する。眼の組織へのアジスロマイシンのすぐれた浸透故に患者の承諾が本発明によって有意に増大されることが期待される。

【0006】アジスロマイシンの局所投与によって治療可能な眼の感染症は、アジスロマイシンによる全身的治療に感受性であることが知られている細菌種によって引き起こされるいかなる眼の感染症をも含む。特に、本発明は、予防可能な盲目の世界的な主原因であるトラコーマ、すなわちクラミジア・トラコマチス（Chlamydia trachomatis）に起因する慢性汙胞結膜炎の治療に適用できる。

【0007】アジスロマイシン眼用軟膏またはアラセボを一回投与後2時間および24時間で測定した、ウサギの眼の種々の組織へのアジスロマイシンの浸透を示す試験結果を以下に示す。これらの実験では実施例1の方法で配合された眼用軟膏を左目に、アラセボを右目に投与した。

【0008】

【表1】

表 1

アジスロマイシン眼用軟膏またはプラセボの一回投与後のウサギの
眼における個々の組織でのアジスロマイシン濃度 ($\mu\text{g}/\text{g}$ 組織¹⁾)

投与2時間後 眼の組織	ウサギ1		ウサギ2		ウサギ3	
	左 ^a	右 ^a	左	右	左	右
涙液	1.47	<0.01	1.51	0.05	0.84	<0.01
瞬膜	4.93	0.03	7.24	0.03	3.12	0.02
眼球結膜	1.71	0.03	2.45	0.06	4.46	0.16
眼房水	0.08	<0.01	0.13	<0.01	0.13	<0.01
角膜	24.0	0.10	30.8	0.05	#	0.02
水晶体	0.01	<0.01	0.01	<0.01	0.04	<0.01
ガラス体液	<0.01	<0.01	0.06	<0.01	0.02	<0.01
虹彩/毛様体	#	0.02	0.52	0.09	0.52	0.23
網膜/脈絡膜	0.08	0.02	0.63	0.03	0.20	0.01
強膜	0.58	0.01	1.49	0.02	1.69	0.02
眼瞼/眼瞼結膜	10.7	0.05	10.5	0.24	14.3	0.14
涙腺	##	##	0.04	##	0.12	##

投与24時間後 眼の組織	ウサギ4		ウサギ5		ウサギ6	
	左 ²	右 ³	左	右	左	右
涙液	<0.01	0.01	0.26	<0.01	0.31	<0.01
瞬膜	0.79	0.04	1.24	0.04	1.26	0.03
眼球結膜	1.82	0.02	0.82	0.02	0.45	0.02
眼房水	0.08	<0.01	0.04	<0.01	0.03	<0.01
角膜	47.9	0.18	31.6	0.06	7.63	0.01
水晶体	0.04	<0.01	0.02	0.03	0.03	<0.01
ガラス体液	0.02	<0.01	0.01	<0.01	0.02	0.02
虹彩/毛様体	1.83	0.06	0.40	0.05	0.87	0.67
網膜/脈絡膜	1.15	<0.01	0.34	0.11	0.75	0.02
強膜	1.14	0.01	0.52	0.01	0.83	0.02
眼瞼/眼瞼結膜	4.78	0.03	4.15	0.05	5.95	0.04
涙腺	0.16	0.07	0.08	0.08	0.14	##

1. この試験の定量限界は $\pm 0.01 \mu\text{g}$ アジスロマイシン/ g であった。

2. 左眼は0.1gの0.5%アジスロマイシン軟膏で処置された。

3. 右眼0.1gのプラセボ軟膏で処置された。

処理中に欠失した組織

集めなかった組織

【0009】

【発明の実施の形態】”アジスロマイシン”という用語はその医薬として許容できる塩、および無水形ならびに水和された形を含む。アジスロマイシンは好ましくは、たとえば、ヨーロッパ特許出願第0298650A2号および1992年12月21日出願された係属中の米国特許出願第07/994,040号（これらの特許出願はここに参照によりそれらの内容が包含される）に開示されているように二水和物として存在する。

【0010】本発明の組成物（ここでは時として”配合物”と称する）はアジスロマイシンおよび眼への局所投与に適した医薬として許容される媒体からなる。アジスロマイシン（二水和物を使用して計算された）は典型的には上記組成物中に該組成物重量に基づいて0.1-2.5重量%（重量/重量）、通常0.2-2.0重量

%mの濃度で存在する。好適濃度は0.5重量%である。

【0011】上記組成物は必要なら防腐剤を含むことができるが、好適組成物は防腐剤を含まない。これらの組成物はまた任意には、表面活性剤、増粘剤、緩衝剤、塩化ナトリウム、および水を含む眼用滅菌水溶液および懸濁液を形成できる。眼用滅菌軟膏配合物を調製するにはアジスロマイシンを鉱油、液状ラノリン、または白色ワセリンのような適当な媒体と組み合わせる。アジスロマイシンを含む眼用滅菌ゲル配合物はアジスロマイシンを、たとえば、登録商標Carbopol（一連のそのようなポリマーについてのB. F. カンパニーの登録商標）の表示の下に市販されているカルボキシビニルポリマーの組み合わせから同様の眼用製剤のための刊行された処方に従って製造した親水性基剤に懸濁することに

よって製造できる。

【0012】アジスロマイシンはグリセリンをとして使用することによって等張生理塩溶液中眼用溶液として処方できる。任意で補助剤として防腐剤を含有できる。そのような眼用溶液はまた、溶液のpHを7ないし8に維持するに充分な、医薬として許容できる緩衝剤、典型的にはホウ酸とホウ酸ナトリウムの組み合わせをも含有する。

【0013】好適組成物は、不活性で非アレルギー性で防腐剤を含まない、白色ワセリン55重量/重量%、鉱油42.5重量/重量%およびラノリン2重量/重量%からなる媒体中0.5重量/重量%のアジスロマイシン二水和物である。

【0014】本発明はさらに、下記非限定例によって開示される、下記例において“水”とは注射用水としての用途に適した滅菌水を意味する。

【0015】

【実施例】実施例1

好適具体例は5gのアジスロマイシン二水和物を、55重量%のワセリン、43重量%の軽鉱油および2重量%のラノリンからなる995gの滅菌媒体に含有せしめることによって調製した。手順は、最初に過剰量の上記組成物の軟膏媒体をガラス製容器で70℃に加熱する。次の段階で、995gの融解した滅菌軟膏をミキサー付きの配合容器に移して5gのアジスロマイシン二水和物を上記融解物に70℃で攪拌しながら加えて懸濁液を形成した。アジスロマイシン含有軟膏を配合容器を氷浴に置くことによって急速に冷却した。“0.5%アジスロマイシン軟膏”を次いで1cc単位投与量プラスチック注射筒に充填した。この軟膏はコバルト-60源を使用したガンマ線照射によって滅菌できる。

【0016】実施例2

50gのアジスロマイシン二水和物(0.5重量%)、67.0g(0.67重量%)のホウ酸、20.7g(20.207重量%)のホウ酸ナトリウム十水和物、100g(1.0重量%)のグリセリン、100gのポリエチ

レングリコール300(10.重量%)および0.40g(0.004重量%)のチメロサル(防腐剤として)を8000gの脱イオン蒸留水に溶解させることによって0.5重量%アジスロマイシン二水和物眼用溶液を調製した。pHをHClおよびNaOHによって7.2に調節した。最終バッチ重量を必要量の水を添加して10,000gにした。この最終溶液を0.2ミクロンMilliporeフィルターを通して濾過しバイアルに採った。

【0017】実施例3

好適具体例において、約0.5重量%アジスロマイシン二水和物眼用懸濁液を下記のようにして調製した：600gのワセリンを90℃2時間覆いした316ステンレススチール製容器中で加熱した。次いで温度を60℃に低下させた。軽鉱油350gを緩慢に攪拌しつつワセリンに加えた。この溶液を焼成ガラスフィルターに通した。アジスロマイシン二水和物5gを鉱油/ワセリン溶液に攪拌しつつ分散させて微細に分散した懸濁液を形成した。この懸濁液をゆっくり攪拌しつつ冷却して半固体懸濁液を形成した。この懸濁液を可塑性ポリプロピレンチューブに充填し、コバルト-60源を使用したガンマ線照射によって滅菌した。

【0018】実施例4

0.5重量%アジスロマイシン二水和物眼用懸濁液を次のようにして製造した：600gのPEG4000を覆った316ステンレススチール容器中で2時間90℃に加熱した。この温度を60℃に下げ、350gのPEG400を緩慢に攪拌しながらワセリンに加えた。この溶液を焼成ガラスフィルターに通した。アジスロマイシン二水和物50gをPEG4000/PEG400溶液に攪拌しつつ分散させて微細に分散した懸濁液を形成した。この懸濁液をゆっくりかき混ぜて半固体懸濁液を形成した。この懸濁液を可塑性ポリプロピレン管に充填し、コバルト-60源を使用したガンマ線により滅菌した。

【0019】

実施例5

厳しい無菌条件下に下記ゲルを調製した：

	重量/重量%
アジスロマイシン二水和物	3.50
クロルブトール(Chlorbutol)BP	0.50
カルボポール(Carbopol)(登録商標)934P	2.50
NaOH(4重量/容量%溶液)	6.21
水	87.29

【0020】アジスロマイシン二水和物を、クロルブトールBP水溶液中滅菌未中和カルボポールに分散させた。次いで、滅菌4重量/容量%水酸化ナトリウム溶液

を一定に混合して最終pH4-6にした。

【0021】

実施例6

下記成分を混合物に形成した：

重量/重量%

アジスロマイシン二水和物	3.50
クロルブトール BP	0.50
クエン酸一水和物**	0.117
クエン酸ナトリウム二水和物**	0.112
クエン酸ナトリウム1%水溶液**	充分量
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2906 USP 4000 cps (滅菌)	3.80
水を加えて	100.00とする
**緩衝液	

【0022】クエン酸、クエン酸ナトリウムおよびクロルブトールBPを水の総量の95%に溶解させ、溶液を滅菌した。アジスロマイシン粉末を高せん断ミキサーを使用してこの溶液に室温で分散させた。前以って滅菌しておいた上記ヒドロキシプロピルメチルセルロースを上

記懸濁液に分散させ、約15分間かけて水和させた。pHを1%滅菌クエン酸ナトリウム溶液により最終pH4-6にした。このゲルを水で最終重量にして徹底的に混合した。

【0023】

実施例7

適用部位で体温でゲル化する下記懸濁液を調製した：

	重量/重量%
アジスロマイシン二水和物	3.50
塩化ベンザルコニウム BP	0.02
クエン酸一水和物	0.117
クエン酸ナトリウム二水和物	0.112
プルロニック (Pluronic) (登録商標) F127**	19.00
クエン酸ナトリウム/クエン酸溶液	充分量
水を加えて	100.00とする

**プルロニック (登録商標) F127は、平均分子量約11,500のポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーである。

【0024】クエン酸、クエン酸ナトリウムおよび塩化ベンザルコニウムを水の総量の98%に溶解させた。プルロニック (登録商標) F127をこの溶液に分散させ、一晩水和させた。次いで、この調製物を徹底的に混合してクエン酸ナトリウムまたはクエン酸溶液で適宜p

H4-6にした。この溶液を総重量の96.5%にして、滅菌容器へ滅菌的に過した。アジスロマイシンを高せん断ミキサーを使用して上記溶液に無菌的に分散させた。

【0025】

実施例8

厳しい無菌条件下に下記ゲルを調製した：

	重量/重量%
アジスロマイシン二水和物	3.50
クロルブトール (Chlorbutol) BP	0.50
エチレンマレイン酸無水物樹脂 (EMA)	
タイプ91 (滅菌)	0.80
希水酸化アンモニウム溶液 (1.75% NH ₃)	4.40
水	90.80

【0026】滅菌EMA樹脂を水の総量の50%に分散させ、希水酸化アンモニウム溶液を攪拌しつつ加え、この混合物を95℃で15分間加熱した。得られたゲルを60℃以下に冷却した。

【0027】クロルブトールBPを60℃を超えない温

度で残りの50%の水に溶解させ、上記ゲルに滅菌的に過し、該ゲルをゆっくり混合した。

【0028】上記ゲルにアジスロマイシンを徹底的に分散させた。